

# Diphenylprolinol silyl ether catalyzed domino Michael/Henry reaction to prepare highly functionalized Hajos-Parrish ketone analogues

著者	許 千千
号	77
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	理博第3085号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00121795">http://hdl.handle.net/10097/00121795</a>

# 論文内容要旨

(NO. 1)

氏 名	許 千 千	提出年	平成 29 年
学位論文の 題 目	Diphenylprolinol silyl ether catalyzed domino Michael/Henry reaction to prepare highly functionalized Hajos-Parrish ketone analogues (ジフェニルプロリノール シリル エーテルによるドミノ・マイケル/ヘンリー 反応を用いた高官能基化ハジョス・パリッシュケトン誘導体合成)		

## 論文目次

Chapter 1. Introduction

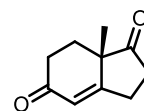
Chapter 2. Asymmetric aldol reaction of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted acetaldehydes catalyzed by diphenylprolinol silyl ether for the construction of quaternary stereogenic centers

Chapter 3. Diphenylprolinol silyl ether catalyzed domino Michael/Henry reaction to prepare highly functionalized Hajos-Parrish ketone analogues

Chapter 4. Conclusion

## 論文内容要旨

**Chapter 1.** Firstly, the advantage and methods of asymmetric organocatalytic construction of C-C bond were briefly introduced. Secondly, the challenge and importance of asymmetric organocatalytic construction of all-carbon quaternary stereogenic centers were briefly introduced. Thirdly, the importance and need for asymmetric organocatalytic synthesis of highly functionalized Hajos-Parrish ketone (HPK) (figure 1) analogues were briefly introduced.

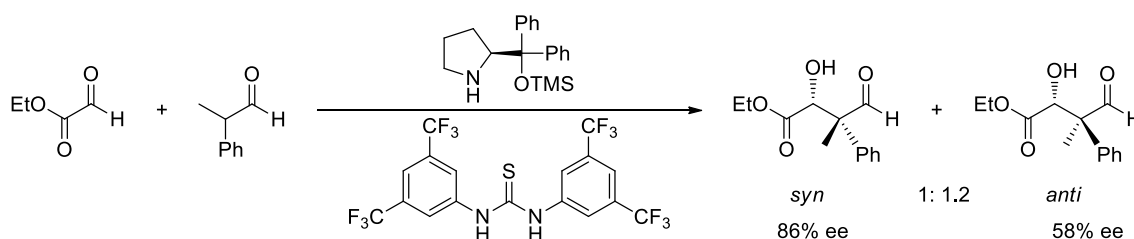


**Figure 1.** Hajos-Parrish ketone

**Chapter 2.** All-carbon quaternary stereogenic centers are ubiquitous motifs in natural products and pharmaceuticals. Despite the advances in catalytic asymmetric transformations, the construction of all-carbon quaternary centers is still a synthetic challenge and hot topic in organic synthesis owing to the involved steric repulsion between the carbon substituents. On the other hand, although aldol reaction is one of the most useful reaction to construct C-C bond, it has rarely been applied to the construction of all-carbon quaternary stereogenic centers. As far as we know, there have been

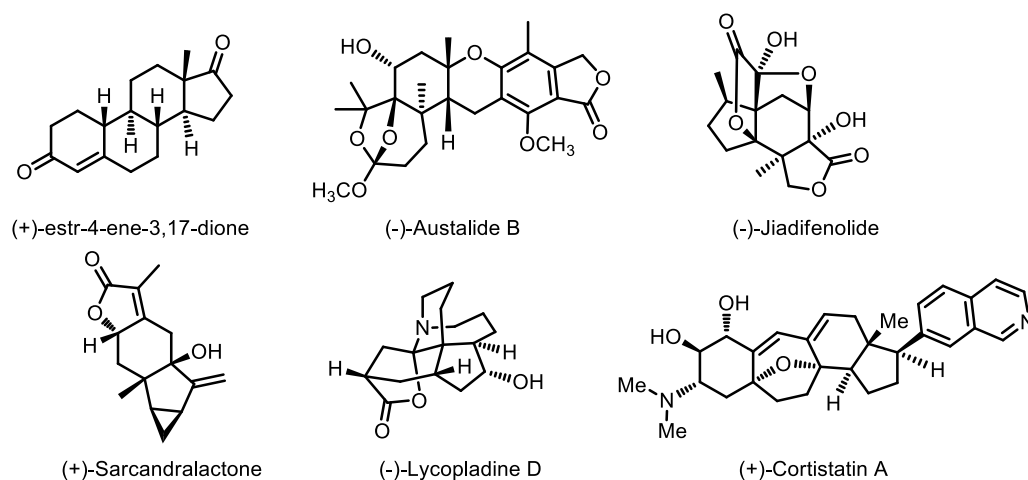
only two reports that describe the intermolecular asymmetric organocatalytic aldol reaction to construct all-carbon quaternary stereogenic centers.

In this chapter, an asymmetric aldol reaction of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted acetaldehydes catalyzed by diphenylprolinol silyl ether for the construction of all-carbon quaternary stereogenic centers was disclosed. There are several noteworthy features of this asymmetric organocatalytic procedure: (1) chiral  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\alpha$ -disubstituted aldehydes, which are synthetically useful all-carbon quaternary stereogenic centers, were constructed with good enantioselectivity. (2) Commercially available polymer solutions of ethyl glyoxylate was used directly as the electrophile. (3) Schreiner's thiourea was found to be an effective additive that not only accelerated the reaction, but also increased the enantioselectivity. (Scheme 1)



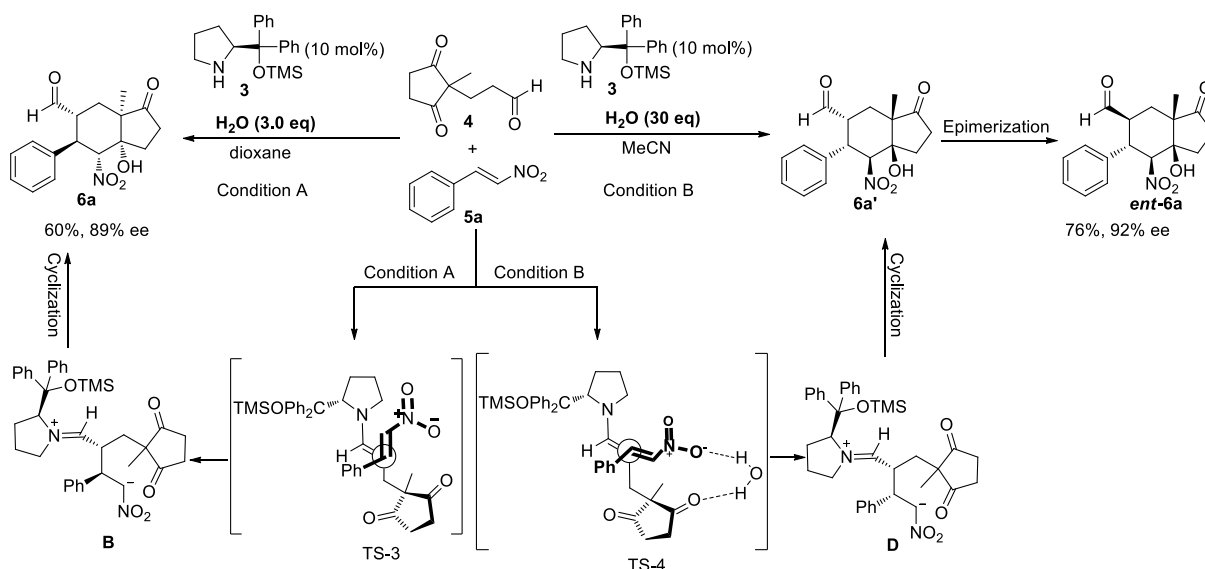
**Scheme 1.** Diphenylprolinol silyl ether catalyzed asymmetric aldol reaction for construction of all-carbon quaternary stereogenic centers

**Chapter 3.** As valuable versatile building blocks, the HPK analogues have been employed in numerous syntheses of not only steroids but also other natural products containing similar 6,5-fused ring systems. (Figure 2) However, usually simple HPK analogues were used directly, and asymmetric organocatalytic procedures for highly functionalized HPK analogues with several chiral centers were rarely reported, which can permit more post-function group manipulation and then diversely lead to various natural products or bioactive compounds.



**Figure 2.** Selected examples of the synthesis of natural products employing the HPK and its analogues

In this chapter, a new method for synthesis of highly functionalized HPK analogues *via* diphenylprolinol silyl ether catalyzed domino Michael/Henry reaction was described. Substrate scope of this reaction was also investigated. The most important finding was that both enantiomers of the HPK analogues were prepared with excellent diastereo- and enantio-selectivities from the same chiral catalyst just by changing the solvent and the amount of water. This is a first reaction to switch five continuous chiral centers by using the same chiral catalyst. The mechanism of the reversal of enantioselectivity was investigated: In 1,4-dioxane with 3.0 equivalents of water, the reaction proceeded *via* transition state TS-3, in which *Si*-face of enamine reacted with *Re*-face of nitrostyrene due to the steric hindrance, to afford enantiomer **6a** *via* intermediate **B**; while, in MeCN with 30 equivalents of water, the reaction proceeded *via* transition state TS-4, in which *Si*-face of enamine reacted with *Si*-face of nitrostyrene activated by hydrogen bond involving water molecule, to afford the diastereomer **6a'** *via* intermediate **D**, which was epimerized to the thermodynamically more stable opposite enantiomer *ent*-**6a**. Moreover, in this domino Michael/Henry reaction, the chirality of the phenyl substituent, which was determined in the first Michael reaction, controlled the other three continuous chiral centers formed in the second Henry reaction. (Scheme 2)



**Scheme 2.** Diphenylprolinol silyl ether catalyzed domino Michael/Henry reaction for enantiodivergent synthesis of highly functionalized HPK analogues

**Chapter 4.** The conclusion was briefly summarized as for all contents of this thesis.

# 論文審査等報告書

博士の 専攻分野	博士（理学）	ふりがな 氏 名	XU, Qianqian 許 千千
論文審査の 結果の要旨 及びその 担当者氏名	<p>別紙のとおり</p> <p>論文審査担当者氏名 （主査）教授 林 雄二郎 教授 寺田 眞浩 教授 岩本 武明</p>		
最終試験の 結果の要旨 及びその 担当者氏名	<p>本学大学院理学研究科の選定した 下記担当者が行った試験に合格した。</p> <p>試験担当者氏名 （主査）教授 林 雄二郎 教授 寺田 眞浩 教授 岩本 武明 教授 火原 彰秀 准教授 藤井 朱鳥</p>		
博士論文審 査機関の名 称及び組織	<p>名称 審査会 組織 委員 3 名</p>		
修了の要件	本研究科規定の定める修了要件を満たしている。		
判定の方法	理学研究科委員会の議決による。		

備考 この報告書は、本人に記入させないこと。

## 別 紙

### 論文審査の結果の要旨

許 千千の博士論文は、有機触媒を用いた不斉触媒反応に関するものであり、四章からなる。光学活性な化合物はその生物活性が異なるため、光学活性体の作り分けは有機合成化学において重要な課題である。なかでも触媒量の不斉源を用い目的物を合成する不斉触媒反応は実用的な光学活性化合物合成手法として重要である。従来の金属塩を触媒とする有機金属触媒ではなく、低分子有機化合物が触媒として作用する有機触媒を用い、従来の合成ではその構築が困難とされていた不斉四級炭素の構築に関して研究を行った。

第一章では、有機触媒の有用性と不斉四級炭素構築に関して、これまでの研究例を概説した。

第二章では、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -2 置換アセタルデヒドの不斉触媒アルドール反応による四級炭素構築に関して、検討を行った結果について述べた。 $\alpha$ ,  $\alpha$ -2 置換アセタルデヒドはその立体障害から反応性が低い、**diphenylprolinol silyl ether** 触媒とチオウレア触媒を組み合わせ用いる事により、中程度の不斉収率でアルドール体が得られる事を明らかにした。

第三章では、アルデヒド誘導体とニトロアルケン誘導体を **diphenylprolinol silyl ether** 触媒存在下攪拌すると、不斉マイケル反応と分子内ヘンリー反応が連続的に進行し、有機合成化学的に重要な **Hajos-Parrish** ケトン誘導体が高い不斉収率で得られる事を明らかにした。さらに、用いる溶媒と水の割合を変える事で、反対の光学異性体が高い不斉収率で得られる事も見出した。同一の不斉源から反対の光学異性体を与える例はいくつか報告がある。しかし、5つの不斉点が全て反対になった例はこれまで知られていない。本反応はマイケル反応とヘンリー反応、それに異性化反応が組合わさった複雑な反応系であるが、反対の異性体を与えた理由をそれぞれの反応における生成物を解析する事により、明らかにした。

第四章では、研究成果を総括した。

以上、本研究は、有機合成化学において新しい知見を与えるものであり、自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、許提出の博士論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。